

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/080300 A1(51) 国際特許分類: C07B 57/00,
C07C 29/88, 31/125, 33/03, 33/18, 33/20, 67/60, 69/68,
C07D 307/935 // C07M 7:00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003098

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 18 日 (18.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-077186 2004 年 2 月 19 日 (19.02.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本
ゼオン株式会社 (ZEON CORPORATION) [JP/JP]; 〒
1008323 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号 Tokyo
(JP).

(72) 発明者; および

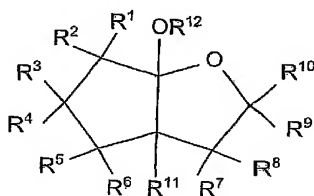
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 根本 尚夫

(NEMOTO, Hisao) [JP/JP]; 〒7708079 徳島県徳島市
八万町大坪 2 3 2 - 1 Tokushima (JP).(74) 代理人: 内山 充 (UCHIYAMA, Mitsuru); 〒1010041
東京都千代田区神田須田町一丁目 4 番 1 号 T S I
須田町ビル 8 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,

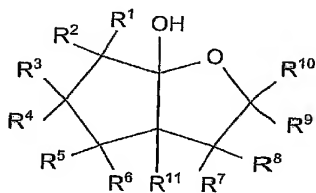
[続葉有]

(54) Title: OPTICAL RESOLVER, PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE ISOMER, AND 1,5-SUBSTITUTED
BICYCLO[3.3.0]-2-OXAOCANE COMPOUND

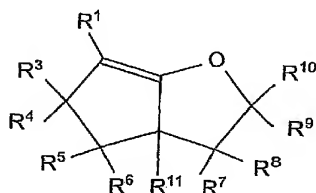
(54) 発明の名称: 光学分割剤、光学活性体の製造方法及び 1,5-置換ビスクロ [3. 3. 0] - 2-オキサオクタン化合物



...[1]



...[2]



...[3]

(57) Abstract: An optical resolver comprising a bicy-
cle[3.3.0]-2-oxaoctane compound represented by the formula [1],
[2], or [3]; a process for producing an optically active isomer
which comprises reacting the optical resolver with a mixture
of optically active monomers having active hydrogen to obtain
a diastereomer mixture, separating the diastereomer mixture
into the diastereomers, and then decomposing either of these to
obtain an optically active (R) or (S) isomer; and the compound in
which R¹¹ is fluorenylmethyl, fluorenylideneethyl, bis(4-cyclo-
hexylphenyl)methyl, 4-(9-phenanthryl)phenyl, 4-(1-pyrenyl)phenyl,
4-(5-acenaphthenyl)phenyl, or 4-(9-anthryl)phenyl. Use of the
optical resolver enables an optically active isomer which has an
extremely high purity and is useful to be efficiently produced.

[続葉有]

WO 2005/080300 A1



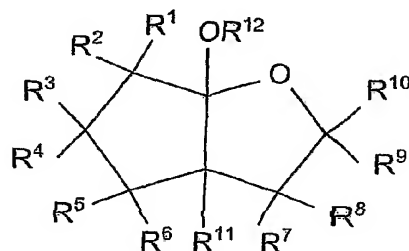
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

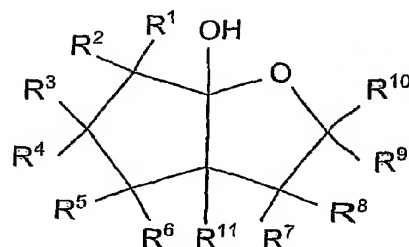
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(57) 要約:

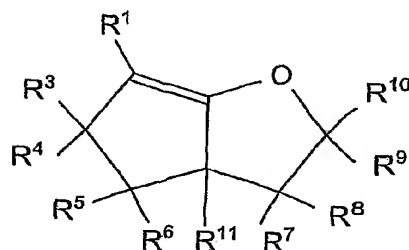
式 [1] ~ [3] で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物からなる光学分割剤、該光学分割剤と活性水素を有する光学活性体混合物とを反応させて、ジアステレオマー混合物とし、該ジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離したのち分解して、(R)光学活性体又は(S)光学活性体とする光学活性体の製造方法、及び、 R^{11} がフルオレニルメチル基、フルオレニリデンメチル基、ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチル基、4-(9-フェナンスリル)フェニル基、4-(1-ピレニル)フェニル基、4-(5-アセナフテニル)フェニル基又は4-(9-アンスリル)フェニル基である化合物が開示されている。本発明の光学分割剤を使用することにより、純度が極めて高く、有用な光学活性体を効率よく製造することができる。



...[1]



...[2]



...[3]

明細書

光学分割剤、光学活性体の製造方法及び1, 5-置換ビスクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタン化合物

5

技術分野

本発明は、光学分割剤、光学活性体の製造方法及び光学活性体に関する。さらに詳しくは、本発明は、光学純度が極めて高く、有用な光学活性体を効率よく製造することができる光学分割剤及び光学活性体の製造方法、並びに、フルオレン構造を有する置換基を有し、光学分割剤として有用な新規な化合物に関する。

10

背景技術

医薬品、香料、調味料などの生理活性物質には、不斉炭素原子と活性水素を有する光学活性体又はその誘導体が多い。このような光学活性体には光学異性体が存在するが、これらの光学異性体間では、生理活性の強度が大きく異なったり、全く異なる性質の生理活性が発現する場合がある。そのために、不斉炭素原子と活性水素を有する光学異性体混合物を、簡便かつ確実に分離して、光学純度の高い光学活性体を製造する光学分割方法の開発が望まれている。

15

アルコール類の光学分割を行った例としては、エステル化酵素や加水分解酵素を含む臓器などの天然の光学活性環境を利用して、光学異性体の一方のみをエステル化し、他方をアルコールのままにして、光学分割する方法が報告されている（非特許文献1、非特許文献2）。しかし、このような酵素は、化学的安定性、特に熱的安定性に乏しく、高温では使用することができず、しかも大量入手が困難であることから、一般性と汎用性に欠けるという問題がある。

20

また、不斉炭素原子を有するカルボン酸とアルコールとを縮合させてエステルにしたのち、シリカゲルクロマトグラフィーにより各ジアステレオマーに分割したという例が報告されている（非特許文献3）。この例は、アルコールの光学分割法と考えることができる。しかし、分離度の高いジアステレオマー混合物が生成するか否かに一般通則や原理はなく、一般性と汎用性に欠けるという問題がある。

25

また、自然分晶などのように光学活性な外部要因を全く与えることなく2つの光学異性

30

体を分離し得る場合は稀であり、まして分離のための一般通則などは存在しない。したがって、活性水素を有する光学活性体混合物を光学分割することが可能か否かの予想は、ほとんどの場合において非常に困難である。

特許文献1には、ビスクロオキサオクタン環からなる優れた光学分割剤が開示されている。しかしながら、特許文献1では、アルキル基、アルケニル基、ホルミル基又はアシル基を有するビスクロオキサオクタン環についてのみ検討されており、さらに分解能のよい光学分割剤が求められていた。

[非特許文献1] Synlett., (66), 862(2000)

[非特許文献2] J. Org. Chem., (64), 2638(1999)

[非特許文献3] Tetrahedron Lett., (35), 4397(1994)

[特許文献1] WO02/072505

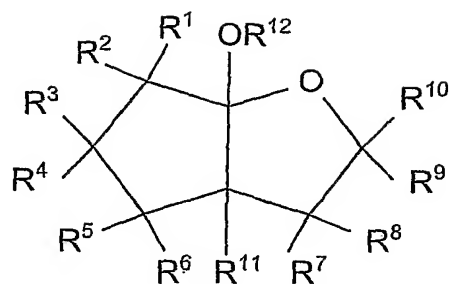
本発明は、光学純度が極めて高く、有用な光学活性体を効率よく製造することができる光学分割剤及び光学活性体の製造方法、並びに、フルオレン構造を有する置換基を有し、光学分割剤として有用な新規な化合物を提供することを目的としてなされたものである。

発明の開示

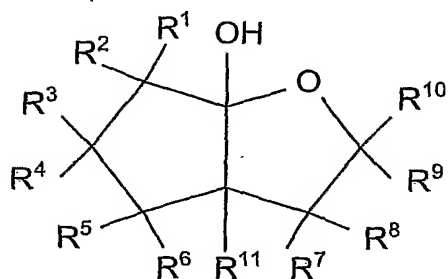
本発明者は、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、5-位置に縮合多環炭化水素基又は環状構造を3個以上有する基を有する1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンは、活性水素を有する光学活性体混合物と定量的に反応して1-位置に光学活性基を有するジアステレオマー混合物となり、該ジアステレオマー混合物は容易に分離することができ、分離されたジアステレオマーは、容易に分解して光学純度の高い(R)体と(S)体の光学活性体を得ることができることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

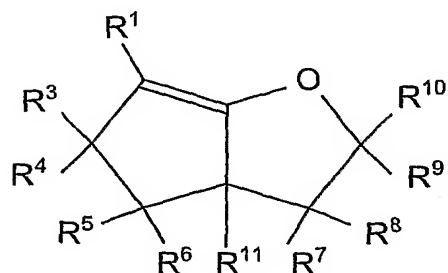
(1) 式[1]で表される1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物、式[2]で表される1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式[3]で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン化合物からなることを特徴とする光学分割剤、



...[1]



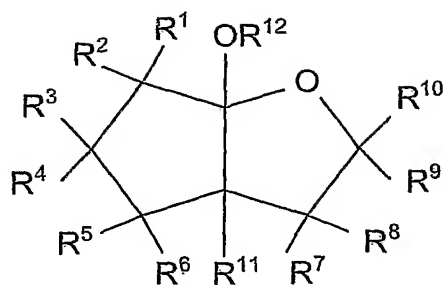
...[2]



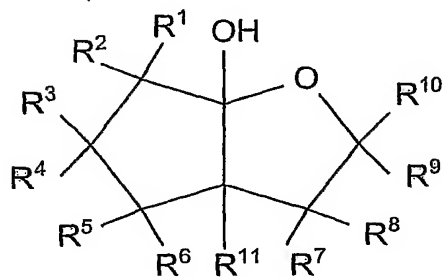
...[3]

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数1～20のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を3個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数1～6のアルキル基である。)、

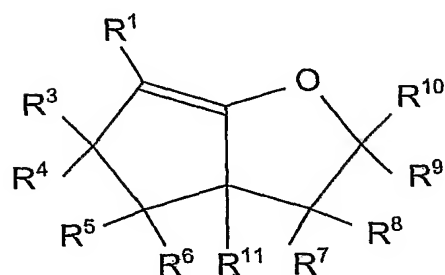
(2) 式 [1] で表される1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物、式 [2] で表される1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式 [3] で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン化合物と、活性水素を有する光学活性体混合物とを反応させて、ジアステレオマー混合物とし、該ジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離したのち、分離されたジアステレオマーの少なくとも一つを分解して(R)光学活性体又は(S)光学活性体とすることを特徴とする光学活性体の製造方法、



...[1]



...[2]

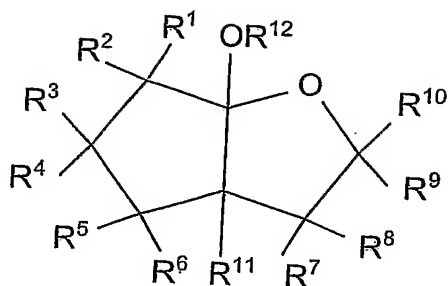


...[3]

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数1～20のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を3個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数1～6のアルキル基である。)、

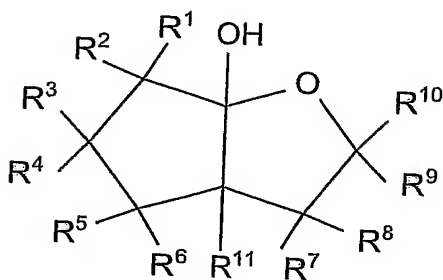
(3) 式[1]で表される1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物、式[2]で表される1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式[3]で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン化合物、

5



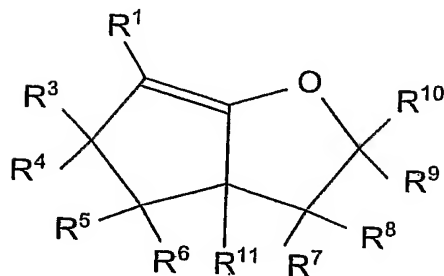
...[1]

10



...[2]

15



...[3]

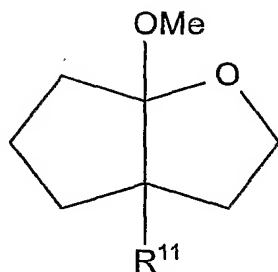
20

25

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数1～20のアルキル基であり、 R^{11} は、フルオレニルメチル基又はフルオレニリデンメチル基であり、 R^{12} は、炭素数1～6のアルキル基である。)、及び、

(4) 式 [4] で表される 1-メトキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物

5



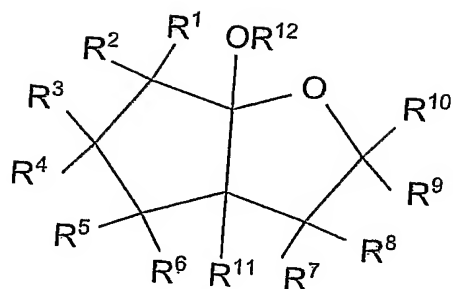
...[4]

10 (ただし、式中、 R^{11} は、ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチル基、4-(9-フェ
ナンスリル)フェニル基、4-(1-ピレニル)フェニル基、4-(5-アセナフテニル)フ
ェニル基又は4-(9-アンスリル)フェニル基である。)、
を提供するものである。

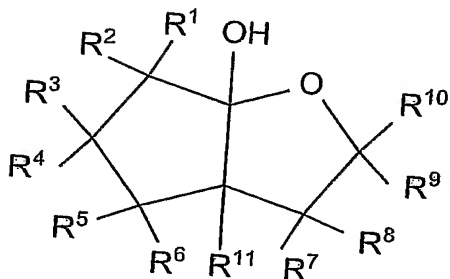
発明を実施するための最良の形態

15 本発明の光学分割剤は、式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-
オキサオクタン化合物、式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オ
キサオクタン化合物又は式 [3] で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オク
テン化合物からなる。本発明の光学活性体の製造方法においては、式 [1] で表される 1
-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物、式 [2] で表される 1-
20 ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式 [3] で表されるビス
クロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン化合物と、活性水素を有する光学活性体混合
物とを反応させて、ジアステレオマー混合物とし、該ジアステレオマー混合物を各ジアス
テレオマーに分離したのち、分離されたジアステレオマーの少なくとも一つを分解して(
R)光学活性体又は(S)光学活性体とする。

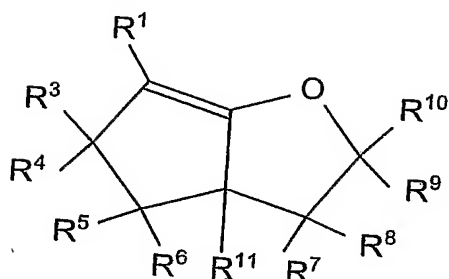
25



...[1]



...[2]



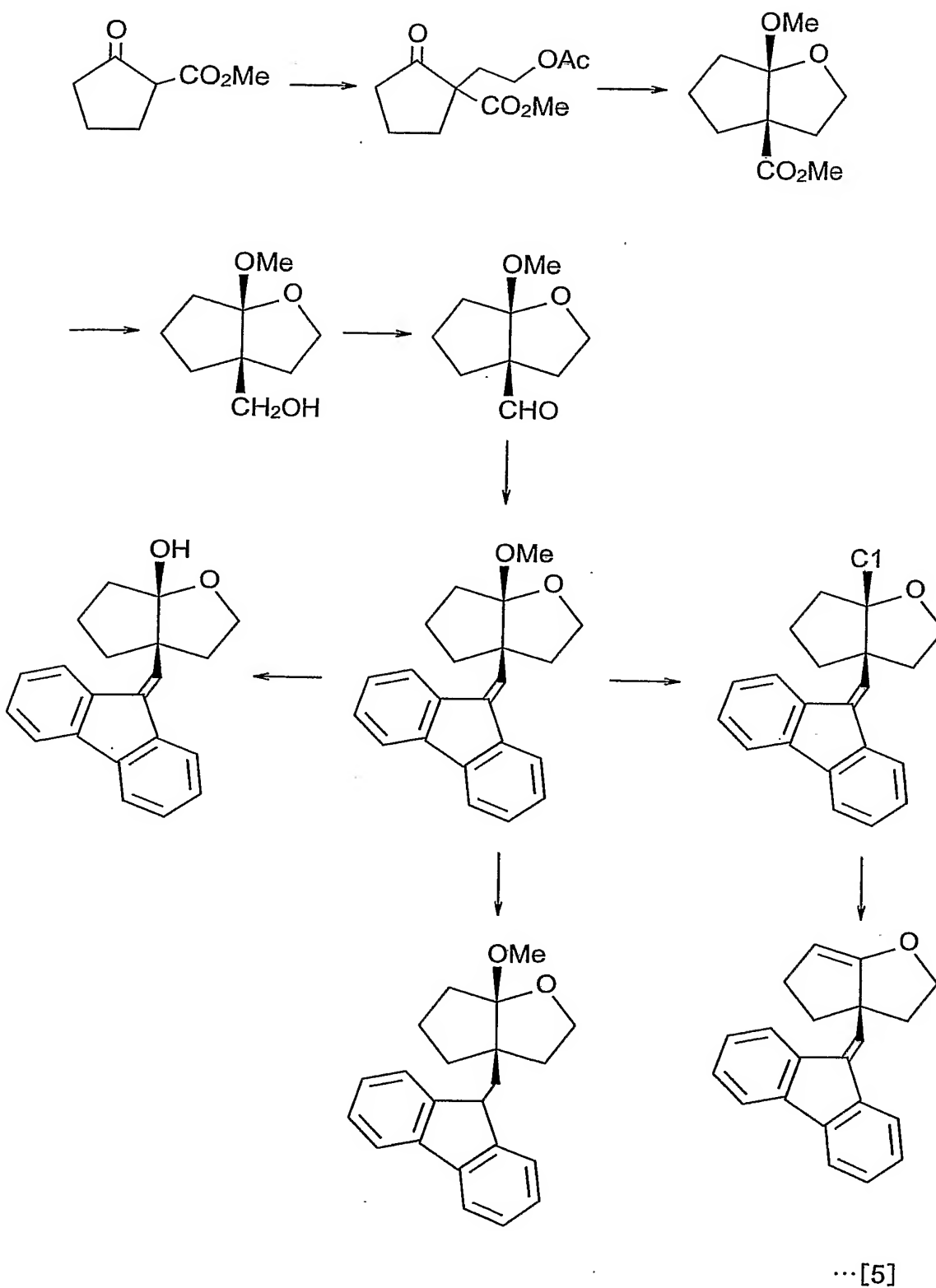
...[3]

ただし、式 [1] ~ [3] において、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 20 のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を 3 個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である。

R^{11} で表される縮合多環炭化水素基としては、例えば、ペンタレニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニレニル基、インダセニル基、アセナフチレニル基、アセナフテニル基、アセナフテニルフェニル基、フルオレニル基、フルオレニルメチル基、フルオレニルフェニル基、フルオレニリデンメチル基、フェナレニル基、フェナンスリル基、フェナンスリルフェニル基、アンス

- リル基、アンスリルフェニル基、フルオランセニル基、アセフェナンスリレニル基、アセアンスリレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ピレニルフェニル基、クリセニル基、ナフタセニル基、プレイアデニル基、ピセニル基、ペリレニル基、ペンタフェニル基、ペンタセニル基、テトラフェニレニル基、ヘキサフェニル基、ヘキサセニル基、ルビセニル基、コロネニル基、トリナフチレニル基、ヘプタフェニル基、ヘプタセニル基、ピランスレニル基、オバレニル基などを挙げることができる。R¹¹で表される環状構造を3個以上有する基としては、例えば、トリフェニルメチル基、トリシクロヘキシルメチル基、ビス(ジフェニル)メチル基、ビス(シクロヘキシルフェニル)メチル基などを挙げることができる。これらの中で、フルオレニルメチル基又はフルオレニリデンメチル基を有する化合物は、優れた光学分割性能を有するので特に好適に用いることができる。

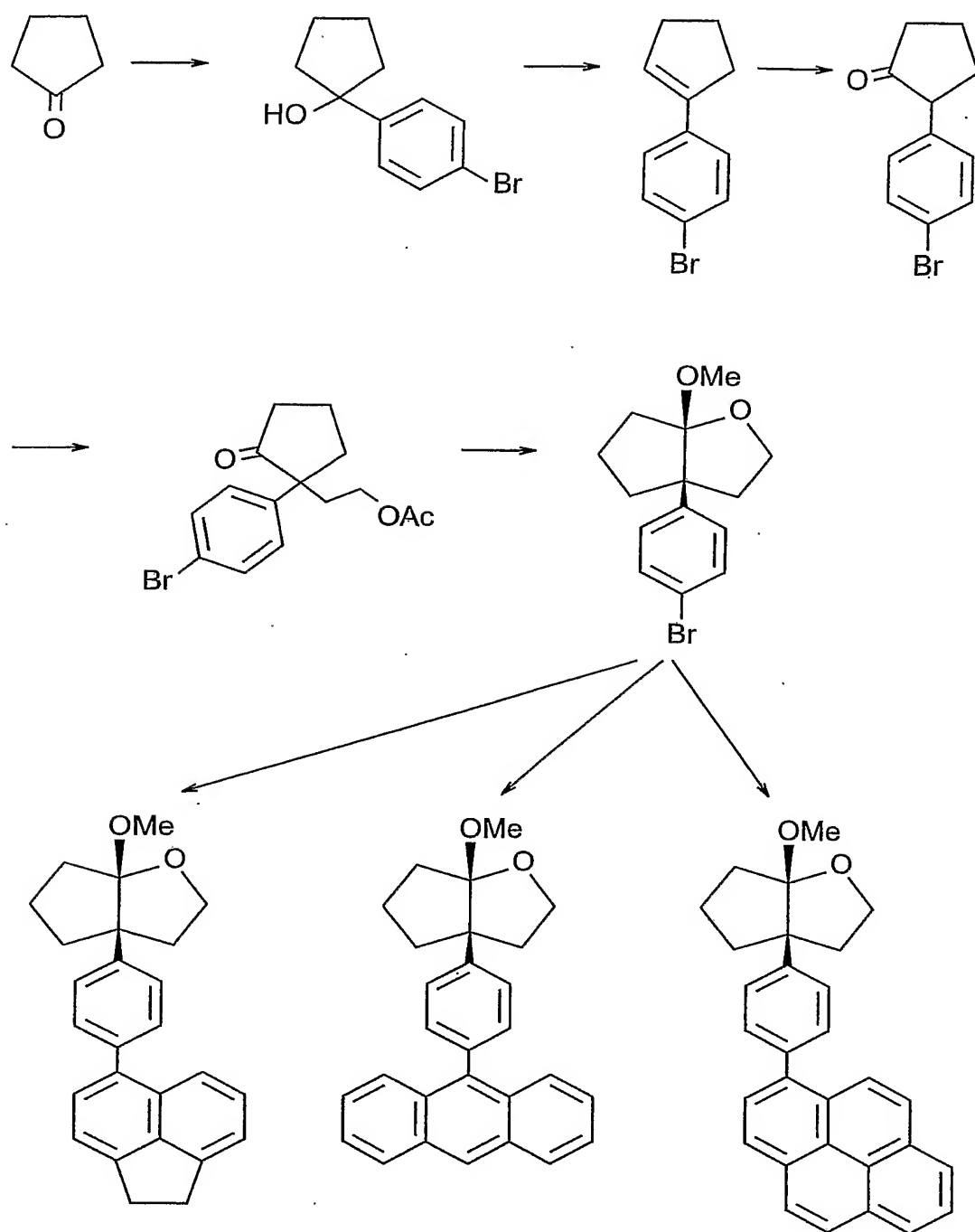
R¹¹で表される縮合多環炭化水素基がフルオレニリデンメチル基又はフルオレニルメチル基である化合物は、例えば、式[5]で表される反応経路にしたがって製造することができる。



2-メトキシカルボニルシクロペンタノンと酢酸2-ブロモエチルの反応により得られる2-(2-アセトキシエチル)-2-メトキシカルボニルシクロペンタノンの閉環反応により、1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得る。1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン
5 ンの5-位置のメトキシカルボニル基を還元してヒドロキシメチル基とし、さらにヒドロキシメチル基を酸化してホルミル基とし、1-メトキシ-5-ホルミルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得る。1-メトキシ-5-ホルミルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンとフルオレンの脱水反応により、式[1]で表される化合物である1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得る
10 ことができる。

1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを加水分解することにより、1-位置のメトキシ基をヒドロキシル基として、式[2]で表される化合物である1-ヒドロキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得ることができる。1-メトキシ-5-フルオレニリデンメ
15 チルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを酸塩化物などと反応して、1-位置のヒドロキシル基を塩素で置換したのち脱塩化水素することにより、式[3]で表される化合物である5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテンを得ることができる。さらに、1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンなどに触媒の存在下において二重結合に水素添加することによ
20 り、1-メトキシ-5-フルオレニルメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンなどを得ることができる。

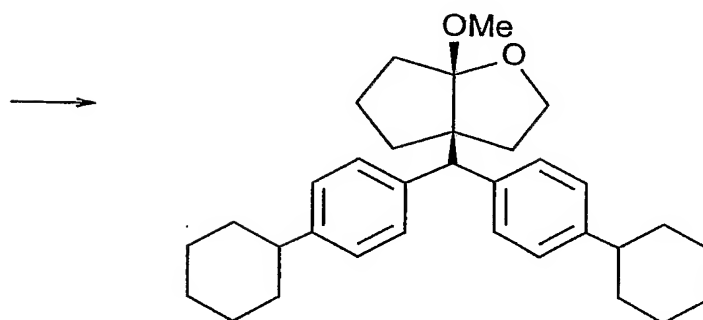
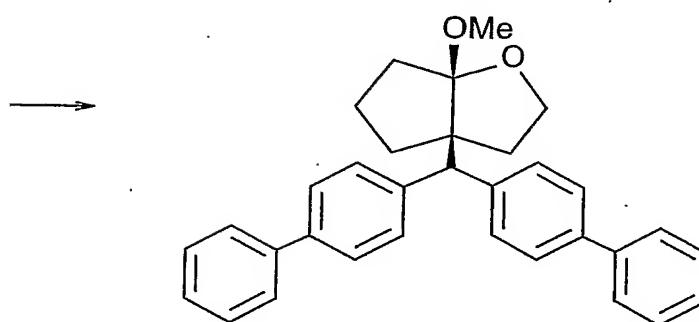
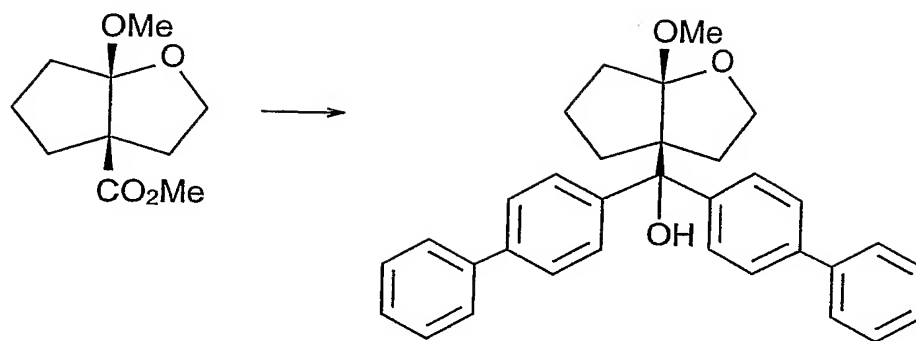
R¹¹で表される基が縮合多環炭化水素基である化合物は、例えば、式[6]で表される反応経路にしたがって製造することができる。



...[6]

シクロペンタノンと 1, 4-ジブロモベンゼンの反応により得られる 1-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノールの脱水反応により、4-ブロモ-1-シクロペンテン-1-イルベンゼンとし、さらに酸化反応により、2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノンとする。2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノンと酢酸 2-ブロモエチルの反応により得られる 2-(4-ブロモフェニル)-2-(2-アセトキシエチル)シクロペンタノンの閉環反応により、1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得る。1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと縮合多環炭化水素基を有するアリールボロン酸との反応により、臭素を縮合多環炭化水素基で置換して、縮合多環炭化水素基を有する 1-メトキシ-5-フェニルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの誘導体を得ることができる。

R¹¹で表される基が環状構造を 3 個以上有する基である化合物は、例えば、式 [7] で表される反応経路にしたがって製造することができる。



...[7]

式 [5] で表される反応経路で合成された 1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンとビフェニルマグネシウムブロミドを反応して、1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)ヒドロキシメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンとし、還元することにより、1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得ることができる。さらに、1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンに触媒存在下において水素添加することにより、1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得ることができる。

本発明方法により分離することができる活性水素を有する光学活性体としては、例えば、光学活性アルコール、光学活性アミン、光学活性カルボン酸、光学活性チオールなどを挙げるができる。光学活性アルコールとしては、例えば、光学活性を有するアルキルアルコール、アセチレンアルコール、オレフィンアルコール、芳香族アルコール、ヒドロキシアルデヒド、ヒドロキシケトン、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシエステル、ヒドロキシジスルフィド、アミノアルコール、保護アミノアルコール、ヒドロキシチオエーテル、ヒドロキシチオエステル、ヒドロキシチオケトン、ニトロアルコール、ニトリルアルコール、エポキシアルコール、ヒドロキシエーテル、ヒドロキシスルホン酸エステル、ハロゲノアルコール、アミドアルコール、ヒドロキシカーボネート、オキシム基含有アルコール、オキシムエーテル基含有アルコール、イソシアナトアルコール、ヒドロキシリン酸エステル、チアゾール含有アルコール、オキサゾール含有アルコール、イミダゾール含有アルコール、トリアゾール含有アルコール、テトラゾール含有アルコール、保護イミダゾール含有アルコール、保護トリアゾール含有アルコール、保護テトラゾール含有アルコール、イミダゾール塩含有アルコール、トリアゾール塩含有アルコール、テトラゾール塩含有アルコール、ヒドロキシカルボン酸塩、ヒドロキシ酸無水物、スルホキシド基含有アルコール、ニトロソアルコール、アゾ基含有アルコール、ヒドロキシイミン、ヒドロキシアジド、アミノアルコール塩などを挙げるができる。これらの光学活性アルコールは、直鎖状構造のものでも、環状構造のものであってもよい。

具体的な化合物としては、例えば、1-フェニルエタノール、1-フェニル-1,2-エタンジオール、1-フェニル-1,2-エタンジオール-2-トシレート、3-クロロ-1,2-プロパンジオール、1-フルオロ-3-ペンチルオキシ-2-プロパノール、1-フルオロ-3-ヘキシルオキシ-2-プロパノール、1-フルオロ-3-ヘプチルオ

キシ-2-プロパノール、1,2-プロパンジオール-1-トシレート、プロピレングリ
コール、1,3-ブタンジオール、2-アミノ-1-ブタノール、1,4-ジメトキシ-2
、3-ブタンジオール、2-ペンタノール、2,4-ペンタンジオール、2-メチル-2,
4-ペンタンジオール、2-ヘキサノール、2-ヘプタノール、2,6-ジメチル-3,5
5 ーヘプタンジオール、1-フルオロ-2-オクタノール、2-ノナノール、1-フルオロ
ー2-デカノール、酢酸2-ヒドロキシ-1,2,2-トリフェニルエチル、乳酸エチル、
3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル、2-ヒドロキシプロピオンアミド、酪
酸メチル、3-ヒドロキシ酪酸メチル、3-ヒドロキシ酪酸エチル、3-ヒドロキシ酪酸
t-ブチル、4-ブロモ-3-ヒドロキシ酪酸メチル、3-ヒドロキシ酪酸ナトリウム、
10 パントテニルアルコール、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール、メ
ントール、ボルネオール、2-アミノ-2-フェニルエタノール、2,3-グリセロール
カーボネートトシレート、2,3-グリセロールカーボネート-3-ニトロベンゼンスル
ホネート、ヒドロベンゾイン、ノルエフェドリン、1,1'-ビー-2-ナフトール、4,4
a,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4a-メチル-2(3H)-ナフタレノンなどを挙げるこ
15 とができる。

光学活性アミンとしては、例えば、光学活性を有するアミノアルコール、アセチレン含
有アミン、オレフィン含有アミン、芳香族アミン、アミノアルデヒド、アミノケトン、保
護アミノ基含有アミン、アミノ酸エステル、アミノチオエーテル、アミノチオエステル、
アミノチオケトン、ニトロアミン、ニトリルアミン、アミノエポキシ、エーテル含有アミ
20 ン、スルホン酸エステル含有アミン、ハロゲノアミン、アミド基含有アミン、カーボネ
ート含有アミン、オキシム基含有アミン、オキシムエーテル基含有アミン、イソシアナトア
ミン、リン酸エステル含有アミン、チアゾール含有アミン、オキサゾール含有アミン、イ
ミダゾール含有アミン、トリアゾール含有アミン、テトラゾール含有アミン、保護イミダ
ゾール含有アミン、保護トリアゾール含有アミン、保護テトラゾール含有アミン、イミダ
25 ズール塩含有アミン、トリアゾール塩含有アミン、テトラゾール塩含有アミン、スルホキ
シド基含有アミン、チアル基含有アミン、ニトロソアミン、アゾ基含有アミン、イミノ基
含有アミン、アジド基含有アミン、ジスルフィド含有アミン、アミノ酸塩などを挙げるこ
とができる。これらの光学活性アミンは、直鎖状構造のものでも、環状構造のものであつ
てもよい。具体的な化合物としては、例えば、2-メチルブチルアミン、1-シクロヘキ
30 シルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサン、cis-N-ベンジル-2-(ヒドロ

キシメチル)シクロヘキシルアミン、1,2-ジフェニルエチレンジアミンなどを挙げる
ことができる。

光学活性カルボン酸としては、例えば、光学活性を有するアルキルカルボン酸、アセチ
レンカルボン酸、オレフィン含有カルボン酸、芳香族カルボン酸、アルデヒド含有カルボ
ン酸、エステル基含有カルボン酸、ジスルフィド含有カルボン酸、ケトカルボン酸、アミ
5 ノ酸、保護アミノ酸、チオエーテル含有カルボン酸、チオエステル含有カルボン酸、チオ
ケトン含有カルボン酸、ニトロ基含有カルボン酸、ニトリル基含有カルボン酸、エポキシ
基含有カルボン酸、エーテル含有カルボン酸、スルホン酸エステル含有カルボン酸、ハロ
ゲノカルボン酸、アミド基含有カルボン酸、カーボネート含有カルボン酸、オキシム基含
有カルボン酸、オキシムエーテル基含有カルボン酸、イソシアナトカルボン酸、リン酸エ
10 ステル含有カルボン酸、チアゾール含有カルボン酸、オキサゾール含有カルボン酸、イミ
ダゾール含有カルボン酸、トリアゾール含有カルボン酸、テトラゾール含有カルボン酸、
保護イミダゾール含有カルボン酸、保護トリアゾール含有カルボン酸、保護テトラゾール
含有カルボン酸、酸無水物含有カルボン酸、イミダゾール塩含有カルボン酸、トリアゾー
15 ル塩含有カルボン酸、テトラゾール塩含有カルボン酸、スルホキシド基含有カルボン酸、
ニトロソ基含有カルボン酸、アゾ基含有カルボン酸、イミノ基含有カルボン酸、アジド基
含有カルボン酸、アミノ酸塩などを挙げるができる。これらの光学活性カルボン酸は
、直鎖状構造のものでも、環状構造のものであってもよい。具体的な化合物としては、例
えば、 α -メトキシフェニル酢酸、2-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル酢
20 酸、2-フェニルプロピオン酸、{(フェニルアミノ)カルボニル}オキシ}プロピオン酸、
エポキシコハク酸、2-アミノ酪酸、2-フェニル酪酸、3-ヒドロキシテトラデカン酸
、cis-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸、 α -フェニルグリシン、p-ヒド
ロキシフェニルグリシン、N-(3,5-ジニトロベンゾイル)- α -フェニルグリシン、
テトラヒドロ-2-フランカルボン酸などを挙げるができる。

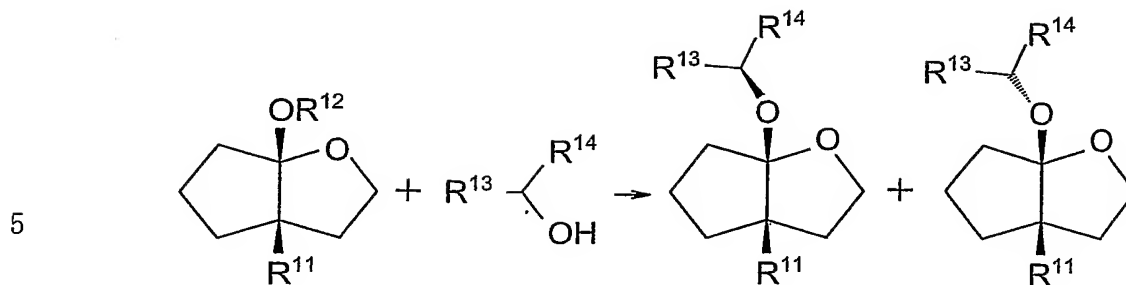
光学活性チオールとしては、例えば、光学活性を有するアルキルメルカプタン、アセチ
レンメルカプタン、オレフィンメルカプタン、芳香族メルカプタン、メルカプトアルデヒ
ド、メルカプトケトン、メルカプトカルボン酸、アミノメルカプタン、保護アミノメルカ
プタン、メルカプトチオエーテル、メルカプトチオエステル、メルカプトチオケトン、ニ
25 トロメルカプタン、ニトリルメルカプタン、エポキシメルカプタン、メルカプトエーテル
、メルカプトスルホン酸エステル、ハロゲノメルカプタン、アミドメルカプタン、メルカ
30

プトカーボネート、オキシム基含有メルカプタン、オキシムエーテル基含有メルカプタン、
 メルカプトカルボン酸エステル、イソシアナトメルカプタン、メルカプトリン酸エステ
 ル、チアゾール含有メルカプタン、オキサゾール含有メルカプタン、イミダゾール含有メ
 ルカプタン、トリアゾール含有メルカプタン、テトラゾール含有メルカプタン、保護イミ
 5 ダゾール含有メルカプタン、保護トリアゾール含有メルカプタン、保護テトラゾール含有
 メルカプタン、イミダゾール塩含有メルカプタン、トリアゾール塩含有メルカプタン、テ
 トラゾール塩含有メルカプタン、メルカプトカルボン酸塩、メルカプト酸無水物、スルホ
 キシド基含有メルカプタン、メルカプトチアル、ニトロソメルカプタン、アゾ基含有メル
 カプタン、メルカプトイミン、メルカプトアジド、アミノメルカプタン塩などを挙げるこ
 10 とができる。これらの光学活性チオールは、直鎖状構造のものでも、環状構造のものであ
 ってもよい。具体的な化合物としては、例えば、ペンタン-2-チオールなどを挙げるこ
 とができる。

本発明の式〔1〕で表される1-アルコキシビスクロ〔3.3.0〕-2-オキサオクタン
 化合物及び式〔2〕で表される1-ヒドロキシビスクロ〔3.3.0〕-2-オキサオクタン
 15 化合物の1-位置の置換基と5-位置の置換基はcis形であり、1-位置の置換基と5-
 位置の置換基がtrans形の化合物はほとんど存在しないが、本発明の光学分割剤としては
 、cis含量99.9モル%以上のものが好ましく、99.999モル%以上のものが特に好
 ましい。また、式〔3〕で表されるビスクロ〔3.3.0〕-2-オキサオクテンの二重結合
 に付加反応が起こって1-位置に置換基が導入されたとき、1-位置の置換基と5-位置
 20 の置換基はcis形であり、1-位置の置換基と5-位置の置換基がtrans形の化合物はほと
 んど生成しない。

以下に、本発明の式〔1〕～〔3〕で表される化合物の光学分割剤としての機能及びこれを
 利用した光学活性体の製造方法について、例を挙げて説明する。

本発明方法において、式〔1〕で表される1-アルコキシビスクロ〔3.3.0〕-2-オ
 25 キサオクタン化合物と、 $R^{13}R^{14}CHOH$ で表されるラセミ体の光学活性アルコールを反
 応させると、式〔8〕で示すように1-位置においてエーテル交換反応が起こり、2種の
 ジアステレオマーからなる混合物が生成する。なお、次式においては、簡略化のために R^1
 $\sim R^{10}$ がすべて水素である化合物として示す。



…[8]

10

式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物と、 $R^{15}R^{16}CHNH_2$ で表されるラセミ体の光学活性アミンを反応させると、同様に 1-位置においてアミノ化反応が起こり、2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。

15

式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物と、 $R^{17}R^{18}CHCOOH$ で表されるラセミ体の光学活性カルボン酸を反応させると、同様に 1-位置においてエステル化反応が起こり、2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物と、 $R^{19}R^{20}CHSH$ で表されるラセミ体の光学活性チオールを反応させると、同様に 1-位置においてチオエーテル化反応が起こり、2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。

20

本発明方法において、式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物と、ラセミ体の光学活性アルコール、ラセミ体の光学活性アミン、ラセミ体の光学活性カルボン酸又はラセミ体の光学活性チオールとを反応させると、エーテル化反応、アミノ化反応、エステル化反応又はチオエーテル化反応が起こって、いずれも 2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。また、式 [3] で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクテン化合物と、ラセミ体の光学活性アルコール、ラセミ体の光学活性アミン、ラセミ体の光学活性カルボン酸又はラセミ体の光学活性チオールとを反応させると、二重結合への付加反応が起こって、いずれも 2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。

25

30

本発明方法においては、ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン構造の 1-位置に光

学活性基を有するジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離する。各ジアステレオマーに分離する方法に特に制限はなく、例えば、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィ、擬似移動相型クロマト分離装置などを挙げることができる。ジアステレオマーは、化学的性質及び物理的性質が異なるので、適切な方法を選ぶことにより、効率的に分離

5 することができる。

本発明方法においては、分離されたジアステレオマーの少なくとも一つを分解して、(R)光学活性体又は(S)光学活性体とする。ジアステレオマーの分解方法に特に制限はなく、例えば、酸触媒又は塩基触媒存在下の加アルコール分解、加水分解などを挙げることができる。ジアステレオマーを加アルコール分解することにより、光学純度の高い光学活

10 性アルコール、光学活性アミン、光学活性カルボン酸、光学活性チオールなどの活性水素を有する光学活性体と、式〔1〕で表される1-アルコキシビシクロ〔3.3.0〕-2-オキサオクタン化合物を得ることができる。ジアステレオマーを加水分解することにより、光学純度の高い光学活性アルコール、光学活性アミン、光学活性カルボン酸、光学活性チオールなどの活性水素を有する光学活性体と、式〔2〕で表される1-ヒドロキシビシクロ〔3.3.0〕-2-オキサオクタン化合物を得ることができる。分解により生成した式〔1〕で表される1-アルコキシビシクロ〔3.3.0〕-2-オキサオクタン化合物又は式〔2〕で表される1-ヒドロキシビシクロ〔3.3.0〕-2-オキサオクタン化合物は、ジアステレオマー混合物の調製に繰り返して使用することができる。

15

20 実施例

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

なお、実施例において、物性の測定は下記の方法により行った。

(1) 融点

25 微量融点測定装置〔(株)柳本製作所、MP-S3〕を用いて測定し、補正は行わなかった。

(2) 赤外吸収スペクトル

フーリエ変換赤外分光光度計〔日本分光(株)、FT-IR/420〕を用いて測定し、 cm^{-1} の単位で記した。

30 (3) ^1H 及び ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル

核磁気共鳴装置 [日本電子(株)、AL400] を用いて400MHz (^1H)、100MHz (^{13}C) で測定した。測定温度25℃、測定溶媒は重クロロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシランを内部標準として δ 値で記した。

(4) 質量分析

- 5 高分解能質量分析計 [日本電子(株)、JMS-DX303] を用いて分析した。

(5) 元素分析

元素分析計 [(株)柳本製作所、CHNコーダーMT-3] を用いて分析した。

(6) 液体クロマトグラフィー

- 高効率液体クロマトグラフ [日本ウォーターズ(株)、Waters-600システム]
10 と示差屈折計 [Waters-2414] を用いて測定した。

(7) 比旋光度

デジタル旋光計 [日本分光(株)、DIP-370] を用いて測定した。

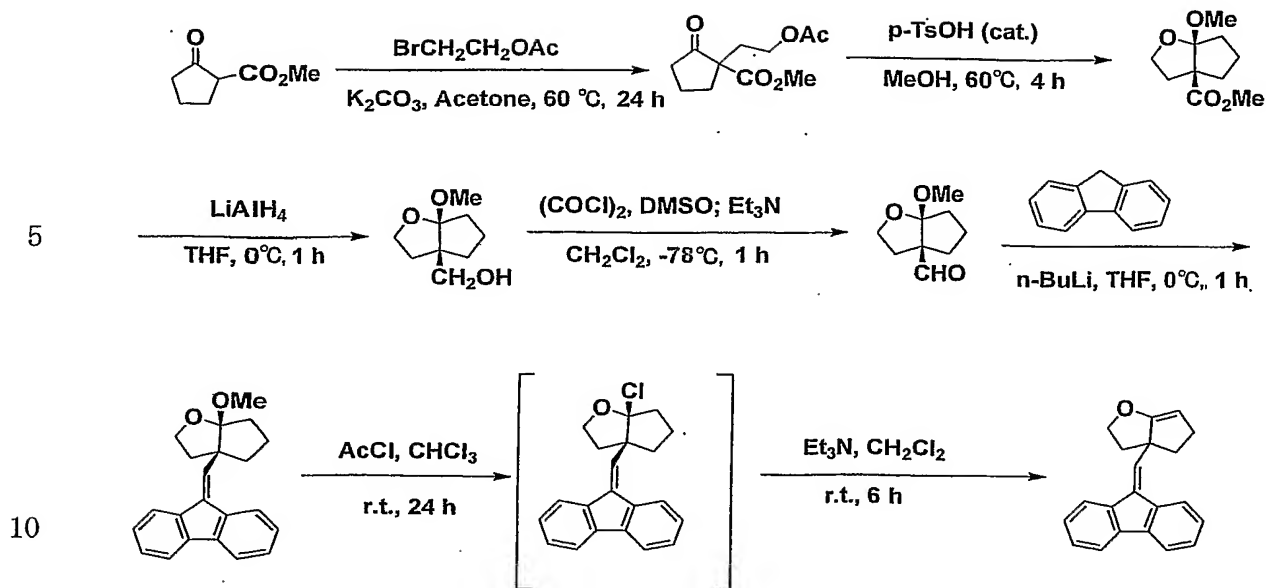
また、反応には下記の試薬を用い、すべての反応はアルゴン雰囲気中で行った。

- (1) 塩化メチレン：五酸化リン上で蒸留した。
15 (2) 乾燥アセトン：炭酸カリウム上で乾燥した。
(3) 乾燥ピリジン：水素化カルシウム上で蒸留した。
(4) 乾燥テトラヒドロフラン：関東化学(株)より購入した。

実施例1

- 式 [9] に示す反応経路にしたがって、(±)-1-メトキシ-5-フルオレニリデン
20 メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン、及び(±)-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサー1-オクテンを合成した。

また、式[9]に示す反応経路で得られる中間体を利用して、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得た。



... [9]

15

(1) (±)-1-(2-アセトキシエチル)-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチルエステルの合成

2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチルエステル 31.0 g (0.218 モル) と酢酸 2-ブロモエチル 40.0 g (0.240 モル) の乾燥アセトン (500 mL) 溶液に炭酸カリウム 45 g (0.326 モル) を加えて懸濁液を調製し、60 °C で 24 時間攪拌した。室温まで放冷したのち濾過し、濾液を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、塩酸 (0.1 モル/L)、水、飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウム上で乾燥した。次いで、減圧下で濃縮し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (体積比 3/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-(2-アセトキシエチル)-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチルエステル 34.8 g (0.152 モル) を無色透明の液体として得た。収率 70% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃): 2958, 1735, 1435, 1232.

¹H NMR (400MHz)

30 4.19 (dt, J=11.2, 6.8Hz, 1H) one of -CH₂OAc, 4.08 (dt, J=11.2, 6.8Hz, 1H) one

of $-\text{CH}_2\text{OAc}$, 3.70 (s, 3H) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, 2.56 (ddd, $J=12.6, 6.8, 2.0\text{Hz}$, 1H) one of $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$, 2.45 (dd, $J=6.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.41 (d, $J=8.4, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.31 (dd, $J=14.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.25 (dd, $J=14.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.00 (s, 3H) $-\text{OCOCH}_3$, 2.06-1.67 (m, 3H)

5 ^{13}C NMR (100MHz)

213.8 (C) ケトン $\text{C}=\text{O}$ の炭素, 170.8 (C) エステル $\text{C}=\text{O}$ の炭素, 170.6 (C) エステル $\text{C}=\text{O}$ の炭素, 60.9 (CH_2) OAcに隣接するメチレン炭素, 58.5 (C) 4級炭素, 52.7 (CH_3) CO_2Me のエステルのメチル炭素, 37.5 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.5 (CH_2), 20.9 (CH_3) methyl carbon of Acetate, 19.7 (CH_2),

10 HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (M^+) 228.0998. Found: 228.0979.

(2) (±)-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン

(±)-1-(2-アセトキシエチル)-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチルエステル 22.8 g (0.1モル) のメタノール (100 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン

15 ン酸一水和物 86 mg (0.45ミリモル) を加え、60℃で4時間攪拌した。次いで、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (体積比5/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 17.4 g (87ミリモル) を無色透明な液体として得た。収率87%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl_3): 2952, 1734, 1435, 1274.

^1H NMR (400MHz)

3.95 (dd, $J=8.6, 4.4\text{Hz}$, 2H) 5員環内の酸素の隣の CH_2 , 3.70 (s, 3H) $-\text{CO}_2\text{Me}$ のメチル基, 3.26 (s, 3H) $-\text{C}-\text{OMe}$ のメチル基, 2.75 (dt, $J=12.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.45 (ddd, $J=12.8, 10.4, 8.6\text{Hz}$, 1H), 2.08 (dd, $J=10.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 4H)

^{13}C NMR (100MHz)

174.0 (C) $-\text{CO}_2\text{Me}$ の $\text{C}=\text{O}$ 炭素, 120.3 (C) $-\text{O}-\text{C}-\text{OMe}$ のアセタール4級炭素, 67.9 (CH_2) $-\text{CH}_2-\text{O}-$ の5員環内の酸素隣接のメチレン炭素, 62.3 (C) $-\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$ の4級炭素, 52.2 (CH_3) $-\text{OMe}$ のメチル炭素, 51.3 (CH_3), 37.2 (CH_2), 35.8 (CH_2), 34.1 (CH_2), 22.7

(CH₂)EI-HRMS (EI) Calcd for C₁₀H₁₆O₄ (M⁺) 200.1049. Found: 200.1050.

(3) (±)-1-メトキシ-5-ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの合成

- 5 (±)-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 10.0 g (50ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を、0℃に冷却した水素化リチウムアルミニウム 1.85 g (49ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 mL) 懸濁液に滴下し、0℃で1時間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン/水 (体積比 1/1) 2 mL を少量ずつ加えて反応を停止させ、エーテル 200 mL と水 200 mL を加えた。得られた水層をエーテル 150 mL ずつを用いて3回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣は、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 3/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 7.74 g (45ミリモル) を無色透明の液体として得た。収率 90% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃): 3536, 2926, 1510, 1449¹H NMR (400 MHz)

- 3.87 (dt, J=8.0, 2.0 Hz, 1H) 環内酸素の隣のCH₂のひとつ, 3.74 (ddd, J=10.2, 8.0, 6.4 Hz, 1H) 環内酸素の隣のCH₂のひとつ, 3.55 (s, 2H) 側鎖のCH₂OHのメチレン水素, 3.23 (s, 3H) MeO-, 3.02 (br s, 1H) OH, 2.11 (dd, J=6.0, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (dd, J=6.0, 2.4 Hz, 1H), 1.72 (ddd, J=11.2, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 1.67 (dd, J=8.0, 3.6 Hz, 1H), 1.64 (dd, J=3.6, 2.4 Hz, 1H), 1.58 (ddd, J=11.2, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 1.54-1.45 (2H, m)

¹³C NMR (100 MHz)

- 119.3 (C), 66.9 (CH₂), 66.4 (CH₂), 55.8 (C), 50.7 (CH₃), 37.4 (CH₂), 35.1 (CH₂), 35.0 (CH₂), 21.8 (CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₉H₁₆O₃ 172.1099. Found: 172.1096.

(4) (±)-1-メトキシ-5-ホルミルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの合成

- 30 二塩化オキサリル 3.87 g (30.5ミリモル) の乾燥塩化メチレン (200 mL) 溶

液に、ジメチルスルホキシド 2.72 g (34.9 ミリモル) の乾燥塩化メチレン (20 mL) 溶液を -78°C で 5 分間かけて滴下した。この反応混合物の溶液に、(±)-1-メトキシ-5-ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 5.0 g (29 ミリモル) の乾燥塩化メチレン (50 mL) 溶液を -78°C で徐々に滴下した。 -78°C で 1 時間攪拌したのち、トリエチルアミン 8.8 g (87 ミリモル) を加え、徐々に昇温させ、室温で 1 時間攪拌を続けた。得られた混合物に水 100 mL を加え、エーテル 150 mL ずつを用いて 3 回抽出した。有機層を集めて塩酸 (0.1 モル/L) 50 mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣は、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 3/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-ホルミルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 4.7 g (27.6 ミリモル) を無色透明の液体として得た。収率 95% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl_3): 2955, 1768, 1452.

^1H NMR (400MHz)

9.44 (s, 1H), 3.99 (td, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.86 (ddd, $J=10.4, 8.4, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.66 (ddd, $J=12.8, 6.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.24 (ddd, $J=12.8, 11.2, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.14 (ddd, $J=11.2, 6.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 1.84 (dd, $J=12.0, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.75 (td, $J=12.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 1.67 (dd, $J=12.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 1.64 (dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 1.46 (ddd, $J=12.8, 6.0, 1.6\text{Hz}$, 1H)

^{13}C NMR (100MHz)

200.1 (C), 121.4 (C), 67.7 (CH_2), 65.2 (C), 51.3 (CH_3), 34.9 (CH_2), 34.2 (CH_2), 32.5 (CH_2), 23.3 (CH_2)

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ 170.0943. Found: 170.0938.

(5) (+)-1-メトキシ-5-ホルミルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの合成

攪拌機と還流冷却管をつけたフラスコに、(±)-1-メトキシ-5-(2-プロペニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 300 g の乾燥トルエン (350 mL) 溶液を仕込み、モレキュラーシーブ 5A 300 g と {(1S)-エンド}-(-)-ボルネオール 228 g を加え、還流冷却管内にモレキュラーシーブ 4A 6,000 g を充填した。混合物を 110°C で 10 時間攪拌下に加熱し、生成するメタノールをモレキュラーシーブ 4A に

吸着させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、残渣520gを得た。得られた残渣を、ヘキサン/エーテル(体積比40/1)を溶出液として、シリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製し、Rf値の大きいジアステレオマー ($[\alpha]_d^{25} = -74.2$, c 1.05, CHCl₃) 171gと、Rf値の小さいジアステレオマー ($[\alpha]_d^{25} = +5.6$, c 0.84, CHCl₃) 189gを得た。

得られたRf値の大きいジアステレオマーの塩化メチレン(200mL)溶液に、メタノール16.2gとピリジニウムp-トルエンスルホネート14.0gを添加し、室温で30分撹拌した。反応混合液を飽和食塩水で洗浄したのち、無水炭酸カリウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチル(体積比19/1)を溶出液として、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(+)-1-メトキシ-5-(2-プロペニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン92gを得た。

(+)-1-メトキシ-5-(2-プロペニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン80g(0.439mol, $[\alpha]_d^{25} = +54.8$, c 0.80, CHCl₃)のベンゼン(800mL)溶液に、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)11.8g(30.8ミリmol)を室温に加え、30分間撹拌したのち、トリエチルアミン9mLを加えて、さらに10分間室温で撹拌した。反応液をエーテルで希釈し、セライトを用いて濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチル(体積比20/1)を溶出液として、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(+)-1-メトキシ-5-(1-プロペニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン64.2g(0.353mol)を無色油状の液体として得た。収率80%であった。

得られた(+)-1-メトキシ-5-(1-プロペニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン55g(0.302mol)の塩化メチレン(275mL)溶液に、-78℃でオゾン-酸素気流を16時間通じた。オゾン化終了後、-78℃で反応溶液に乾燥窒素を30分間通じて過剰のオゾンを追いつき出し、メチルスルフィド38.3mLを加え、室温になるまで撹拌した。反応液を水中に注ぎ、塩化メチレンを用いて生成物を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水炭酸カリウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチル(体積比8/1)を溶出液として、シリカゲルを用いたショートカラムによって残渣中の高極性側の副成物を除去し、(+)-1-メトキシ-5-ホルミルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン ($[\alpha]_d^{25} = +90.5$, c 2.02, CHCl₃) を無色油状の液体として得た。

(6) (±)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン

フルオレン 3.9 g (23.5ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、ブチルリチウムの 2.44 モル/L ヘキサン溶液 10.6 mL (25.9ミリモル) を 0 °C で滴下し、0 °C で 30 分間攪拌したのち、(±)-1-メトキシ-5-ホルミルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 4.0 g (23.5ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を加え、60 °C で 6 時間攪拌して水を加えた。この反応混合物をエーテル 150 mL ずつを用いて 3 回抽出し、有機層を集めて塩酸 (0.1 モル/L) 50 mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣は、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 5/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 6.50 g (20.5ミリモル) を無色の液体として得た。収率 87% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃): 3055, 2960, 2830, 1634, 1447

¹H NMR (400MHz)

7.92 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.80 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.72 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.07 (td, J=8.0, 4.8Hz, 1H), 3.93 (dt, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.64 (dt, J=12.0, 7.6Hz, 1H), 2.48 (ddd, J=12.0, 7.6, 4.8Hz, 1H), 2.45-2.23 (m, 3H), 1.85-1.72 (m, 3H),

¹³C NMR (100MHz)

141.4 (C), 140.4 (C), 138.0 (C), 135.3 (C), 135.3 (C), 134.1 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 125.5 (CH), 119.8 (CH), 119.7 (CH), 119.2 (CH), 118.5 (C), 66.8 (CH₂), 55.4 (C), 51.1 (CH₃), 38.9 (CH₂), 38.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 22.3 (CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₂₂H₂₂O₂ 318.1620. Found: 318.1619.

(7) (+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン

出発原料として、(+)-1-メトキシ-5-ホルミルビスクロ[3.3.0]-2-オキサ

オクタン ($[\alpha]_d^{25}=+90.5$ 、 $c2.02$ 、 CHCl_3) を用いた以外は、上記と同様に
して、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキ
サオクタン ($[\alpha]_d^{25}=+42.1$ 、 $c0.918$ 、 CHCl_3) を合成した。

5 (8) (±)-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オク
テンの合成

(±)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサ
オクタン 2.0 g (6.29ミリモル) のクロロホルム (50 mL) 溶液に塩化アセチル 4
.47 mL (62.9ミリモル) を加え、室温で24時間攪拌した。得られた反応混合物は
、湿気が入らないように注意を払いながら、減圧下で濃縮し、クロロホルム、過剰の塩化
10 アセチル、生成した酢酸メチルを留去した。得られた残渣を塩化メチレン 30 mL で希釈
したのち、トリエチルアミン 8.7 mL (62.9ミリモル) の塩化メチレン (30 mL)
溶液に滴下し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた反応混合物を激しく攪
拌している5モル/L水酸化ナトリウム水溶液 100 mL (0.5モル) に注いだのち、
エーテル 150 mL ずつを用いて3回抽出した。有機層を集めて水で洗浄し、炭酸カリウ
15 ム上で乾燥したのち、減圧下に濃縮した。得られた固体状の残渣をヘキサン/酢酸エチル
(体積比 5/1) を用いて再結晶を行い、(±)-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[
3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン 1.51 g (5.28ミリモル) を得た。収率 84
%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点: 191-192°C (再結晶溶媒: ヘキサン/酢酸エチル)

20 FTIR (CHCl_3): 3055, 2971, 2850, 1604, 1446

^1H NMR (400MHz)

7.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.29 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.23
(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 7.18 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.50 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H),
4.46 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.32 (ddd, $J=11.6$, 8.6, 5.2Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J=14.2$,
25 8.8, 5.2Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=8.8$, 5.2Hz, 1H), 2.44 (dd, $J=8.8$, 6.0Hz, 1H),
2.36 (ddd, $J=14.2$, 8.0, 2.8Hz, 1H), 2.14 (td, $J=11.6$, 2.8Hz, 1H), 2.11 (td,
 $J=8.8$, 5.2Hz, 1H)

^{13}C NMR (100MHz)

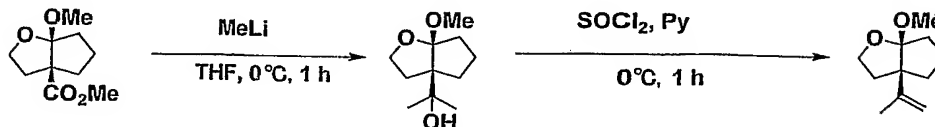
168.2 (C), 140.9 (C), 138.7 (C), 138.2 (C), 137.0 (C), 134.6 (C), 134.1 (CH),
30 127.8 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 125.6 (CH), 119.7 (CH), 119.5

(CH), 119.1 (CH), 89.2 (CH), 76.4 (CH₂), 55.4 (C), 38.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 33.4 (CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₂₁H₁₈O 286.1358. Found: 286.1338.

実施例 2

- 5 式 [10] に示す反応経路にしたがって、(±)-1-メトキシ-5-イソプロペニル
ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。



… [10]

- 15 (±)-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオク
タン 3.0 g (15.0 ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液にメチルリ
チウムの 1.14 モル/L ヘキサン溶液 3.16 mL (3.6 ミリモル) を 0°C で加え、1
時間攪拌したのち、水を加え、エーテル 200 mL ずつを用いて 3 回抽出した。有機層を
20 集めて飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた粗精
製の (±)-1-メトキシ-5-ジメチルヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オ
キサオクタンは、これ以上の精製を行わず、次の反応にそのまま用いた。

- (±)-1-メトキシ-5-ジメチルヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキ
サオクタンの乾燥ピリジン (6 mL) 溶液に塩化チオニル 2.0 mL (27.4 ミリモル)
を加え、室温で 1 時間攪拌したのち、水を加え、エーテル 100 mL ずつを用いて 3 回抽
25 出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥したのち、減圧下
に濃縮した。得られた残渣は、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 10/1) を溶出液として
用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(±)-1-メトキシ-5-イ
ソプロペニルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 0.96 g (5.25 ミリモル) を
無色の液体として得た。収率 35% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示
30 す。

FT-IR(CHCl₃): 3055, 2960, 2830, 1634, 1447

¹H NMR (400MHz)

4.84 (s, 2H), 3.98 (td, J=8.0, 4.8Hz, 1H), 3.91 (td, J= 8.0, 8.0Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.35 (dt, J=12.4, 8.0Hz, 1H), 2.13 (ddd, J=10.8, 7.2, 1.6Hz, 1H),
 5 1.94 (dt, J=12.4, 7.2Hz, 1H), 1.90 (dt, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 1.86 (s, 3H),
 1.82-1.69 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H)

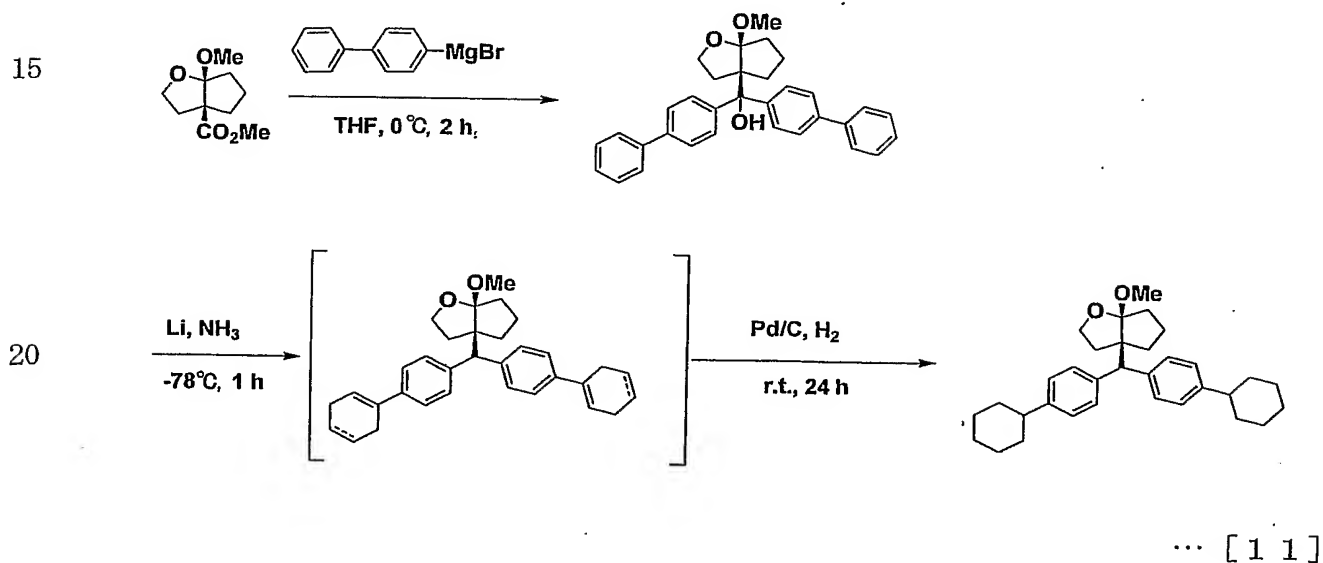
¹³C NMR (100MHz)

147.3 (C), 118.1 (C), 110.8 (CH₂), 66.4 (CH₂), 59.3 (C), 51.0 (CH₃), 36.8 (CH₂), 36.7 (CH₂), 34.4 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.4 (CH₂)

10 HRMS (EI) Calcd for C₁₁H₁₈O₂ 182.1307. Found: 182.1309.

実施例3

式 [1 1] に示す反応経路にしたがって、(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。



(1) (±)-1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの合成

乾燥テトラヒドロフラン200mL中で、マグネシウム箔1.26g (52.5ミリモル)と4-ブロモビフェニル10.5g (45.0ミリモル)から調製した4-ビフェニルマグネシウムブロミドに、(±)-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビスクロ[3.3.

0]ー2ーオキサオクタン 3.0 g (15ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を 0℃で滴下したのち、60℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、エーテル 100 mL ずつを用いて3回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (体積比 10/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)ー1ーメトキシー5ービス(4ービフェニル)ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]ー2ーオキサオクタン 6.07 g (12.75ミリモル) を無色の結晶として得た。収率 85%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点 126-127℃ (再結晶溶媒: ヘキサン/酢酸エチル)

10 FT-IR (CHCl₃): 3355, 2960, 2830, 1634, 1447

¹H NMR (400MHz)

7.64(t, J=8.8Hz, 4H), 7.59(d, J=8.8Hz, 4H), 7.54(s, 4H), 7.46(t, J=10.0Hz, 4H), 7.36(t, J=10.0Hz, 2H), 6.32(s, 1H), 4.05(td, J=10.8, 5.6Hz, 1H), 3.91(dt, J=10.8, 10.0Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 2.97(ddd, J=16.0, 10.0, 5.6Hz, 1H), 2.80(dt, J=16.4, 11.2Hz, 1H), 2.24(dt, J=16.4, 10.8Hz, 1H), 2.02(dd, J=14.4, 11.2Hz, 1H), 1.96(dd, J=16.4, 12.4Hz, 1H), 1.62(dd, J=14.4, 10.8Hz, 1H), 1.35-1.28(m, 1H), 1.10(dt, J=14.4, 13.2Hz, 1H)

¹³C NMR (100MHz)

146.3(C), 145.6(C), 140.7(C), 140.5(C), 139.1(C), 138.9(C), 129.1(CH₂), 128.7(CH₃), 128.7(CH₃), 127.2(CH₂), 127.0(CH₂), 126.9(CH₂), 126.1(CH₂), 125.5(CH₂), 120.9(C), 82.6(C), 66.5(CH₂), 61.9(C), 50.5(CH₃), 38.4(CH₂), 37.2(CH₂), 32.6(CH₂), 20.9(CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₃₃H₃₂O₃ 476.2351. Found: 476.2354.

(2) (±)ー1ーメトキシー5ービス(4ーシクロヘキシルフェニル)メチルビスクロ[3.3.0]ー2ーオキサオクタンの合成

(±)ー1ーメトキシー5ービス(4ービフェニル)ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]ー2ーオキサオクタン 2.38 g (5.0ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、液体アンモニア 30 mL を加えた。この溶液にー78℃でリチウム 175.0 mg (25.0ミリモル) を加えた。得られた深青色の溶液をー78℃で1時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル 200 mL ずつを用いて3回抽出

した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)メチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンは、これ以上の精製を行わず、次の反応にそのまま用いた。

- (±)-1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)メチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの乾燥テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、パラジウム10重量%を担持した活性炭100 mgを加え、得られた懸濁液を、100 kPaの水素雰囲気下で24時間攪拌したのち、濾過した。分離された固体をエーテル100 mLずつを用いて3回洗浄し、有機層を集めて減圧下に濃縮した。得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (体積比10/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン1.67 g (3.54ミリモル) を無色の液体として得た。収率71%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FT-IR(CHCl₃): 2923, 2850, 1510, 1447

¹H NMR (400MHz)

- 7.38(d, J=7.6Hz, 2H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 7.15(d, J=7.6Hz, 2H), 7.10(d, J=8.0Hz, 2H), 4.57(s, 1H), 3.94-3.87(m, 2H), 3.45(s, 3H), 2.75(dt, J=11.6, 7.6Hz, 1H), 2.51-2.47(m, 2H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.88-1.78(m, 12H), 1.54-1.30(m, 11H), 1.08-0.94(m, 2H)

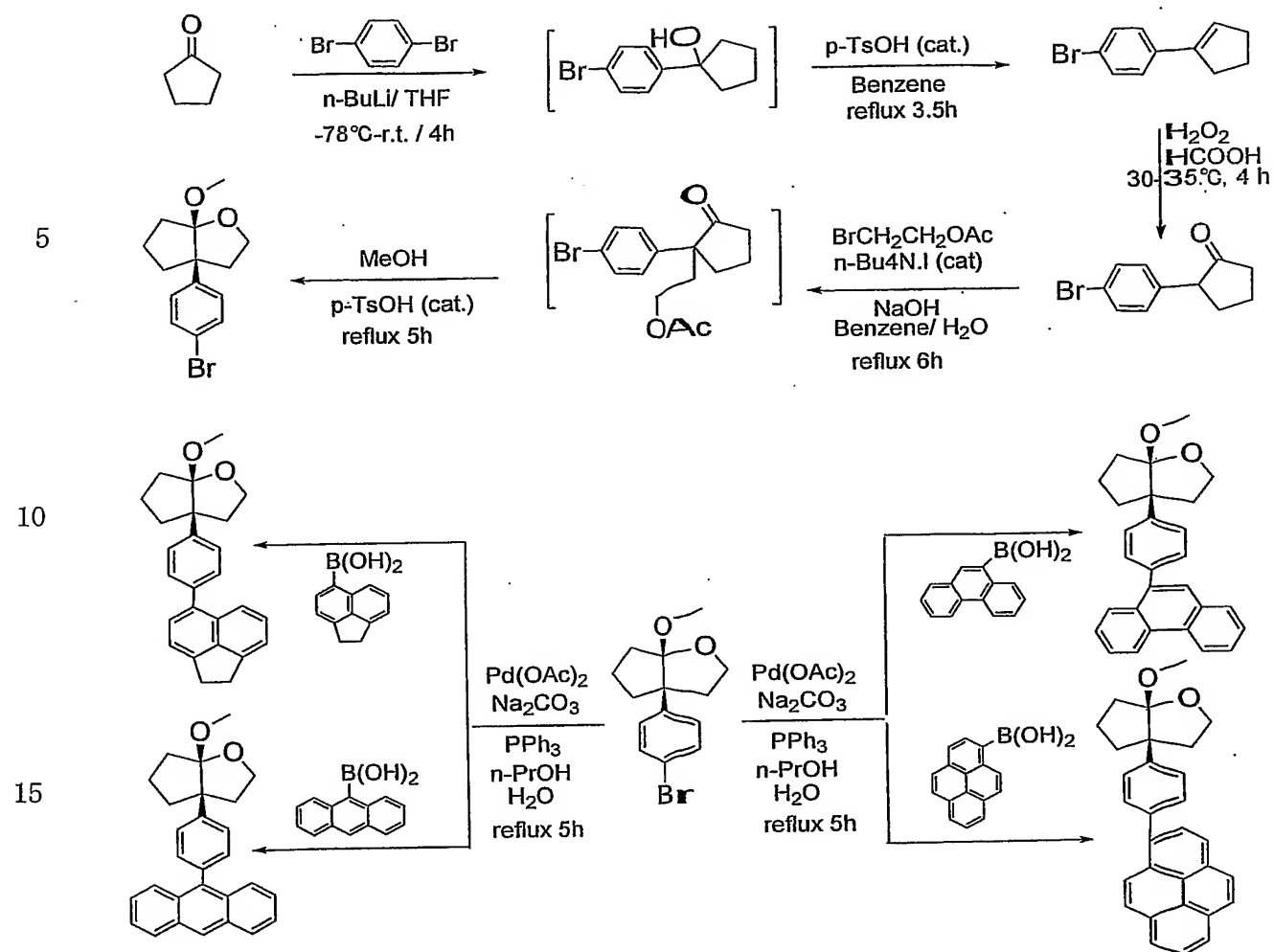
¹³C NMR (100MHz)

- 145.3(C), 145.0(C), 141.8(C), 140.1(C), 130.3(CH₂), 129.2(CH₂), 126.2(CH₂), 125.7(CH₂), 117.9(C), 65.6(CH₂), 58.1(C), 53.7(CH), 50.5(CH₃), 44.0(CH₂), 40.0(CH₂), 34.5(CH₂), 34.4(CH₂), 32.8(CH₂), 31.9(CH₂), 27.0(CH₂), 26.2(CH₂), 21.0(CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₃₃H₄₄O₂ 472.3341. Found: 472.3349.

25 実施例4

式[12]に示す反応経路にしたがって、(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-フェナンスリル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。



... [1 2]

(1) 4-ブロモ-1-シクロペンテン-1-イルベンゼンの合成

ブチリチウムの2.6モル/Lヘキサン溶液146mL (0.38モル)を、1,4-ジブロモベンゼン88.5g (0.38モル)の乾燥テトラヒドロフラン(900mL)溶液に-78°Cで滴下し、1時間攪拌したのち、さらにシクロペンタノン33.6g (0.4モル)の乾燥テトラヒドロフラン(100mL)溶液を-78°Cで滴下した。この反応混合液を12時間かけて室温まで昇温し、2モル/L塩酸210mL (0.42モル)を加えたのち、エーテル300mLずつを用いて3回抽出した。有機層を集めて、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮し、淡黄色の液体を得た。この液体はこれ以上の精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

この淡黄色の液体のベンゼン (500 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 1.72 g (9 ミリモル) を加え、3.5 時間還流したのち、減圧下に濃縮した。得られた褐色の固形物を、ヘキサンを溶出液として用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-ブロモ-1-シクロペンテン-1-イルベンゼン 69.2 g (0.31

5 モル) を無色の結晶として得た。収率 82% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点 94-95°C (再結晶溶媒: ヘキサン)

FTIR (CHCl₃): 3053, 2953, 2843, 1902, 1619, 1585, 1486

¹H NMR (400MHz)

10 7.41(d, J=8.4Hz, 2H), 7.27(d, J=8.4Hz, 2H), 6.17(s, 1H), 2.68-2.63(m, 2H), 2.53-2.48(m, 2H), 2.01(td, J=14.8, 7.6Hz, 2H)

¹³C NMR (100MHz)

141.3(C), 135.7(C), 131.2(CHx2), 127.1(CHx2), 127.0(CH), 120.5(C), 33.5(CH₂), 33.2(CH₂), 23.4(CH₂)

15 Anal. Calcd for C₁₁H₁₁Br: C, 59.22; H, 4.97. Found: C, 58.91; H, 4.94.

(2) (±)-2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノンの合成

30 重量%過酸化水素水 40 mL (0.39 モル、比重 1.11) と 99 重量%蟻酸水溶液 200 mL (5.25 モル、比重 1.22) を室温で混合し、40~45°C で 30 分間攪拌した。得られた水溶液に、30~35°C を維持できるように制御しながら 4-ブロモ-1-シクロペンテン-1-イルベンゼン 65 g (0.29 モル) のアセトン (150 mL)

20) 溶液を滴下し、滴下終了後、30°C で 4 時間攪拌した。20 kPa、45°C で水分を留去したのち、水酸化ナトリウム水溶液をややアルカリ性になるまで加え、エーテル 300 mL ずつを用いて 3 回抽出した。有機層を集めて、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた淡黄色の液体を、ヘキサン/酢酸エチル

25 (体積比 9/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノン 31.3 g (0.132 モル) を無色の液体として得た。収率 45% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃): 3029, 2966, 2876, 1899, 1741, 1589, 1488, 1402

¹H NMR (400MHz)

30 7.44(d, J=8.4Hz, 2H), 7.06(d, J=8.4Hz, 2H), 3.26(dd, J=11.4, 8.0Hz, 1H), 2.51-

2.42(m, 2H), 2.31-2.21(m, 1H), 2.18-2.10(m, 1H), 2.08-2.00(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H)

^{13}C NMR (100MHz)

217.0(C), 137.1(C), 131.5(CH_2), 129.7(CH_2), 120.7(C), 54.6(CH), 38.2(CH_2),

5 31.4(CH_2), 20.8(CH_2)

(3) (±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン
の合成

(±)-2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノン 3.1 g (0.13 mol) と酢酸2-
ブロモエチル 2.6 g (0.156 mol) のベンゼン (300 mL) 溶液に、ヨウ化テトラ
10 ブチルアンモニウム 5 g (13.5 mmol) を室温で加え、10分環撹拌した。得られ
た懸濁液に10.8 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 60 mL (0.65 mol) を加え、6
時間還流したのち、室温まで放冷した。この反応混合物に、2 mol/L塩酸 350 mL (
0.70 mol) を加え、エーテル 250 mL ずつを用いて3回抽出した。有機層を集めて
15 、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮し、淡褐色の液
体を得た。この液体は、これ以上の精製を行わず、次の反応に用いた。

得られた淡褐色の液体のメタノール (300 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸一
水和物 0.86 g (0.45 mmol) を室温で加え、得られた混合物を5時間還流した。
この反応液を濃縮して得られた淡褐色の液体を、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 19/1
) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メ
20 トキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 21.1 g
(7.1 mmol) を無色の固体として得た。収率 55% であった。以下に、得られた化合
物の分析データを示す。

融点 48-49°C (再結晶溶媒: ヘキサン)

FTIR(CHCl_3): 2955, 2829, 1489, 1316

25 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

7.41(d, J=8.8Hz, 2H), 7.25(d, J=8.8Hz, 2H), 4.05(t, J=7.2Hz, 2H), 3.2(s, 3H)

2.49-2.42(m, 1H), 2.29-2.22(m, 2H), 1.98-1.89(m, 3H), 1.83-1.76(m, 2H),

^{13}C NMR (100MHz)

143.4(C), 130.8(CH_2), 129.1(CH_2), 119.8(C), 118.1(C), 66.2(CH_2), 58.6(C),

30 50.9(CH_2), 40.3(CH_2), 38.1(CH_2), 34.3(CH_2), 21.4(CH_2)

Anal. Calcd for $C_{14}H_{17}BrO_2$: C, 56.58; H, 5.77. Found: C, 56.43; H, 5.67.

(4) (±)-1-メトキシ-5-{4-(9-フェナンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン

(±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 2.0 g (6.73ミリモル) と 9-フェナンスリルボロン酸 1.9 g (8.49ミリモル) の n-プロパノール (25 mL) 溶液に、酢酸パラジウム(II) 0.015 g (0.065ミリモル) とトリフェニルホスフィン 0.052 g (0.198ミリモル) を逐次加え、室温で 30 分撹拌した。得られた反応混合物に、2 モル/L 炭酸ナトリウム水溶液 8 mL を加え、5 時間還流した。得られた反応液に水を加え、エーテル 50 mL ずつを用いて 3 回抽出した。有機層を集め、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮して淡褐色の固体を得た。この固体をヘキサン/酢酸エチル (体積比 9/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-フェナンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 2.0 g (4.96ミリモル) を無色固体として得た。収率 76% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点 144-145°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)

FTIR ($CHCl_3$): 2950, 2881, 2828, 2244, 1610, 1510, 1492, 1450, 1317

1H NMR (400MHz)

8.76(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.70(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68-7.57(m, 4H), 7.54-7.47(m, 5H), 4.16-4.07(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.64-2.57(m, 1H), 2.39-2.28(m, 2H), 2.15-2.00(m, 3H), 1.92-1.82(m, 2H)

^{13}C NMR (100MHz)

143.5(C), 138.6(C), 138.1(C), 131.6(C), 131.1(C), 130.6(C), 129.8(C), 129.5($CHx2$), 128.6(CH), 127.5(CH), 127.2($CHx2$), 127.0(CH), 126.7(CH), 126.43(CH), 126.36($CHx2$), 122.8(CH), 122.5(CH), 118.4(C), 66.3(CH_2), 58.9(C), 51.0(CH_3), 40.7(CH_2), 38.2(CH_2), 34.4(CH_2), 21.5(CH_2)

Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}O_2$: C, 85.25; H, 6.64. Found: C, 85.60; H, 6.85.

実施例 5

式 [12] に示す反応経路にしたがって、(±)-1-メトキシ-5-{4-(1-ピレニル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。

9-フェナンスリルボロン酸の代わりに1-ピレニルボロン酸を用い、実施例4と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-{4-(1-ピレニル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。シリカゲルクロマトグラフィーの溶出液としては、ヘキサン/酢酸エチル(体積比19/1)を用いた。

- 5 (±)-1-メトキシ-5-{4-(1-ピレニル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン1.80g(4.30ミリモル)が無色固体として得られ、収率65%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点 196-197°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)

FTIR(CHCl₃): 2955, 2828, 1917, 1796, 1601, 1584, 1520, 1499, 1402

- 10 ¹H NMR (400MHz)

8.24(d, J=9.2Hz, 1H), 8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 8.14(t, J=8.0Hz, 2H), 8.05(s, 2H), 8.00-7.95(m, 3H), 7.57-7.52(m, 4H), 4.16-4.06(m, 2H), 3.30(s, 3H), 2.64-2.57(m, 1H), 2.38-2.28(m, 2H), 2.15-2.00(m, 3H), 1.93-1.81(m, 2H)

¹³C NMR (100MHz)

- 15 143.4(C), 138.5(C), 137.8(C), 131.4(C), 131.0(C), 130.4(C), 130.0(CH₂), 128.4(C), 127.6(CH), 127.4(CH), 127.28(CH₃), 127.26(CH), 127.24(C), 125.9(CH), 125.5(CH), 124.95(CH), 124.9(C), 124.7(CH), 124.6(CH), 118.4(C), 66.3(CH₂), 58.9(C), 51.0(CH₃), 40.7(CH₂), 38.2(CH₂), 34.4(CH₂), 21.5(CH₂)

Anal. Calcd for C₃₀H₂₆O₂: C, 86.09; H, 6.26. Found: C, 85.93; H, 6.37.

20 実施例6

式[12]に示す反応経路にしたがって、(±)-1-メトキシ-5-{4-(5-アセナフテニル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。

- 9-フェナンスリルボロン酸の代わりに5-アセナフテニルボロン酸を用い、実施例4と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-{4-(5-アセナフテニル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。シリカゲルクロマトグラフィーの溶出液としては、ヘキサン/酢酸エチル(体積比19/1)を用いた。

(±)-1-メトキシ-5-{4-(5-アセナフテニル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン1.84g(4.97ミリモル)が無色固体として得られ、収率74%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

- 30 融点 155-156°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)

FTIR(CHCl₃): 3027, 2948, 2880, 2829, 1605, 1515, 1495, 1447, 1426, 1366

¹H NMR (400MHz)

7.76(d, J=8.0Hz, 1H), 7.52-7.47(m, 4H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.35-7.25(m, 2H),
4.15-4.06(m, 2H), 3.41(s, 4H), 3.27(s, 3H), 2.62-2.55(m, 1H), 2.37-2.27(m, 2H),
5 2.13-1.98(m, 3H), 1.94-1.80(m, 2H)

¹³C NMR (100MHz)

146.0(C), 145.3(C), 143.1(C), 139.5(C), 137.4(C), 135.4(C), 129.7(C),
129.1(CHx2), 128.5(CH), 127.8(CH), 127.2(CHx2), 121.0(C), 119.2(CH), 119.1(CH),
118.4(CH), 66.2(CH₂), 58.8(C), 50.9(CH₃), 40.7(CH₂), 38.1(CH₂), 34.4(CH₂),
10 30.6(CH₂), 30.1(CH₂), 21.5(CH₂)

Anal. Calcd for C₂₆H₂₆O₂: C, 84.29; H, 7.07. Found: C, 84.56; H, 7.21.

実施例 7

式 [1 2] に示す反応経路にしたがって、(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-アンスリル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。

15 9-フェナンスリルボロン酸の代わりに9-アンスリルボロン酸を用い、実施例4と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-アンスリル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを合成した。シリカゲルクロマトグラフィーの溶出液としては、ヘキサン/酢酸エチル(体積比19/1)を用いた。

(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-アンスリル)フェニル}ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン0.97g(2.46ミリモル)が無色固体として得られ、収率37%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点 225-226°C(再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)

FTIR(CHCl₃): 3048, 2971, 2886, 2830, 1815, 1621, 1514, 1441, 1412, 1362, 1319

¹H NMR (400MHz)

25 8.48(s, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 2H), 7.73(d, J=8.0Hz, 2H), 7.58(t, J=7.6Hz, 2H),
7.45(d, J=6.8Hz, 2H), 7.37(d, J=8.0Hz, 2H), 7.34(t, J=7.6Hz, 2H), 4.21-4.11(m, 2H),
3.32(s, 3H), 2.71-2.63(m, 1H), 2.46-2.40(m, 1H), 2.38-2.31(m, 1H), 2.22-
2.04(m, 3H), 2.00-1.85(m, 2H)

¹³C NMR (100MHz)

30 143.7(C), 137.0(C), 135.9(C), 131.4(Cx2), 130.7(CHx2), 130.3(Cx2), 128.2(CHx2),

127.2(CHx2), 127.0(CHx2), 126.4(CH), 125.1(CHx2), 125.0(CHx2), 118.5(C),
66.4(CH₂), 59.0(C), 51.0(CH₃), 41.1(CH₂), 38.2(CH₂), 34.7(CH₂), 21.6(CH₂)

Anal. Calcd for C₂₈H₂₆O₂: C, 85.25; H, 6.64. Found: C, 85.20; H, 6.77.

実施例 8

- 5 実施例 1 で得られた (+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを光学分割剤として用いて、2-ヘプタノールのラセミ体の光学分割を行った。

- 還流冷却管を備えた反応容器に、トルエン 36.8 重量部、ラセミ体の 2-ヘプタノール 1.16 重量部及びモレキュラーシープ 5A 3.68 重量部を仕込み、還流冷却管にメタ
10 ノールを吸着するモレキュラーシープ 4A 72.8 重量部を充填した。室温で (+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 3.18 重量部を添加し、加熱して還流下に 7 時間反応させた。

- 反応終了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、黄色油状の (R)-1-(1-メチルヘキシルオキシ)-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサ
15 サオクタンと (S)-1-(1-メチルヘキシルオキシ)-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンのジアステレオマー混合物を得た。

- このジアステレオマー混合物を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー用プレート [メル
ク社製、Kieselgel 60 F256 シリカゲル TLC プレート] を用い、ヘキサン/トルエン (体積比 1/1) を展開溶媒として、薄層クロマトグラフィーにより分離
20 した。移動率の差 ΔR_f は、0.111 であった。

実施例 9～11

- 2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、2-オクタノール、2-ウンデカノール又は
2-ペンタデカノールのラセミ体を用い、実施例 8 と同様にして、ラセミ体と (+)-1-
メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応
25 させてジアステレオマー混合物を合成し、薄層クロマトグラフィーにより分離した。ただ
し、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサ
オクタン 3.18 重量部と等しいモル数のラセミ体を仕込んで反応させた。

移動率の差 ΔR_f は、2-オクタノール 0.136、2-ウンデカノール 0.146、2-
ペンタデカノール 0.156 であった。

- 30 実施例 12～13

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、1-(2-ナフチル)ヘキサノール又は1-(2-ナフチル)デカノールのラセミ体を用い、実施例8と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応してジアステレオマー混合物を合成し、薄層クロマトグラフィーにより分離した。ただし、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン3.18重量部と等しいモル数のラセミ体を仕込んで反応させた。

移動率の差 ΔR_f は、1-(2-ナフチル)ヘキサノール0.108、1-(2-ナフチル)デカノール0.136であった。

実施例14~17

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、1-フェニルヘキサノール、1-(2-フルオロフェニル)ヘキサノール、1-(2-フリル)ヘキサノール又は1-(2-ナフチル)ヘキサノールのラセミ体を用い、実施例8と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応させてジアステレオマー混合物を合成し、薄層クロマトグラフィーにより分離した。ただし、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン3.18重量部と等しいモル数のラセミ体を仕込んで反応させた。

移動率の差 ΔR_f は、1-フェニルヘキサノール0.106、1-(2-フルオロフェニル)ヘキサノール0.133、1-(2-フリル)ヘキサノール0.125、1-(2-ナフチル)ヘキサノール0.108であった。

実施例18

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、乳酸エチルのラセミ体1.18重量部を用い、実施例8と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応させてジアステレオマー混合物を合成し、ヘキサン/酢酸エチル(体積比5/1)を展開溶媒とする薄層クロマトグラフィーにより分離した。

移動率の差 ΔR_f は、0.102であった。

実施例19

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、1-ビニルペンタノールのラセミ体1.14重量部を用い、実施例8と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応させてジアステレオマー混

合物を合成し、薄層クロマトグラフィーにより分離した。

移動率の差 ΔR_f は、0.156であった。

実施例8～19の結果を、第1表に示す。

第1表

	光学分割剤	ラセミ体	ΔR_f
実施例 8	(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチル ビシクロ[3.3.0]- 2-オキサオクタン	2-ヘプタノール	0.111
実施例 9		2-オクタノール	0.136
実施例 10		2-ウンデカノール	0.146
実施例 11		2-ペンタデカノール	0.156
実施例 12		1-(2-ナフチル)ヘキサノール	0.108
実施例 13		1-(2-ナフチル)デカノール	0.136
実施例 14		1-フェニルヘキサノール	0.106
実施例 15		1-(2-フルオロフェニル)ヘキサノール	0.133
実施例 16		1-(2-フリル)ヘキサノール	0.125
実施例 17		1-(2-ナフチル)ヘキサノール	0.108
実施例 18		乳酸エチル	0.102
実施例 19		1-ビニルペンタノール	0.156

第1表に見られるように、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンとラセミ体のアルコールから得られるジアステレオマー混合物は、薄層クロマトグラフィーにおいて移動率の差 ΔR_f が大きく、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンが光学分割剤として優れた性能を有することが分かる。

実施例20

実施例3で得られた(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマーについて、光学分割を行った。

- 10 還流冷却管を備えた反応容器に、トルエン36.8重量部、(R)-2-オクタノール1.30重量部及びモレキュラーシーブ5A3.68重量部を仕込み、還流冷却管にメタノールを吸着するモレキュラーシーブ4A72.8重量部を充填した。室温で(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン4.72重量部を添加し、加熱して還流下に7時間反応させ、ジアステレオマー混合物を得た。

このジアステレオマー混合物を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー用プレート [メルク社製、Kieselgel 60F256 シリカゲルTLCプレート] を用い、ヘキサン/トルエン (体積比1/1) を展開溶媒として、薄層クロマトグラフィーにより分離した。移動率の差 ΔR_f は、0.102であった。

20 実施例21

実施例20と同様にして、実施例4で得られた(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-フェナンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-フェナンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は、3.94重量部とした。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン (体積比1/2) を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、0.121であった。

実施例22～23

- 30 実施例20と同様にして、実施例4で得られた(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-フェナンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-ヘプタ

ノール又は(R)-1-シクロペンチルエタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-フェナンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は3.94重量部とし、これと等しいモル数の(R)-2-ヘプタノール又は(R)-1-シクロペンチルエタノールを仕込んだ。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン(体積比1/4)を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、(R)-2-ヘプタノール0.115、(R)-1-シクロペンチルエタノール0.121であった。

実施例24

10 実施例20と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-{3-(9-フェナンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-{3-(9-フェナンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は、3.94重量部とした。

15 移動率の差 ΔR_f は、0.123であった。

実施例25

実施例20と同様にして、実施例5で得られた(±)-1-メトキシ-5-{4-(1-ピレニル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-{4-(1-ピレニル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は、4.18重量部とした。

移動率の差 ΔR_f は、0.113であった。

実施例26

25 実施例20と同様にして、実施例6で得られた(±)-1-メトキシ-5-{4-(5-アセナフテニル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-{4-(5-アセナフテニル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は、3.70重量部とした。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン(体積比5/4)を用いた。

30 移動率の差 ΔR_f は、0.083であった。

実施例 27

実施例 20 と同様に、実施例 7 で得られた (±)-1-メトキシ-5-{4-(9-
アンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノール
の反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、
5 (±)-1-メトキシ-5-{4-(9-アンスリル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-
オキサオクタンの添加量は、3.94 重量部とした。また、展開溶媒として、ヘキサン/
トルエン (体積比 5/4) を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、0.110 であった。

実施例 28

10 実施例 20 と同様に、(±)-1-メトキシ-5-{4-(9-フルオレニル)フェニル}
ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノールの反応により得
られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メト
キシ-5-{4-(9-フルオレニル)フェニル}ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの
の添加量は、3.82 重量部とした。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン (体積
15 比 1/4) を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、0.119 であった。

実施例 29

実施例 20 と同様に、(±)-1-メトキシ-5-(2-ナフチル)ビシクロ[3.3.
0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオ
20 マー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(2-ナフ
チル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は、2.68 重量部とした。

移動率の差 ΔR_f は、0.119 であった。

比較例 1

実施例 20 と同様に、実施例 4 で中間体として得られた (±)-1-メトキシ-5
25 -(4-ブロモフェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノ
ールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし
、(±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオ
クタンの添加量は、2.97 重量部とした。

移動率の差 ΔR_f は、0.025 であった。

30 実施例 20 ~ 29 及び比較例 1 の結果を、第 2 表に示す。

第2表

	5-位置の置換基	(R)体	ΔR_f
実施例 20	ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチル	2-オクタノール	0.102
実施例 21	4-(9-フェナンスリル)フェニル	2-オクタノール	0.121
実施例 22	4-(9-フェナンスリル)フェニル	2-ヘプタノール	0.115
実施例 23	4-(9-フェナンスリル)フェニル	1-シクロペンチルエタノール	0.121
実施例 24	3-(9-フェナンスリル)フェニル	2-オクタノール	0.123
実施例 25	4-(1-ピレニル)フェニル	2-オクタノール	0.113
実施例 26	4-(5-アセナフテニル)フェニル	2-オクタノール	0.083
実施例 27	4-(9-アンスリル)フェニル	2-オクタノール	0.110
実施例 28	4-(9-フルオレニル)フェニル	2-オクタノール	0.119
実施例 29	2-ナフチル	2-オクタノール	0.119
比較例 1	4-ブプロモフェニル	2-オクタノール	0.025

第2表に見られるように、5-位置に縮合多環炭化水素基又は環状構造を3個以上有する基を有する(±)-1-メトキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン誘導体と(R)体のアルコールから得られるジアステレオマー混合物は、薄層クロマトグラフィーにおいて移動率の差 ΔR_f が大きく、該(±)-1-メトキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン誘導体を(+)体と(-)体に分割したときは、それらが優れた性能を有する光学分割剤となり得ることが分かる。

これに対して、5-位置の置換基が4-ブロモフェニル基である(±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)体のアルコールから得られるジアステレオマー混合物は、薄層クロマトグラフィーにおいて移動率の差 ΔR_f が小さく、(±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを(+)体と(-)体に分割しても、良好な性能を有する光学分割剤とはなり得ないと考えられる。

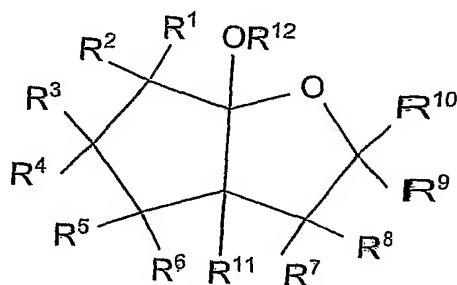
産業上の利用可能性

本発明の光学分割剤及び光学活性体の製造方法によれば、式[1]で表される1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物、式[2]で表される1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式[3]で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン化合物と活性水素を有する光学活性体混合物の反応により得られるジアステレオマー混合物の分離性が良好なので、分離したジアステレオマーを分解することにより、光学純度が極めて高い光学活性体を得ることができる。ジアステレオマーの分解により生成する式[1]で表される1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式[2]で表される1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物は、光学分割剤として繰り返し使用することができる。

請求の範囲

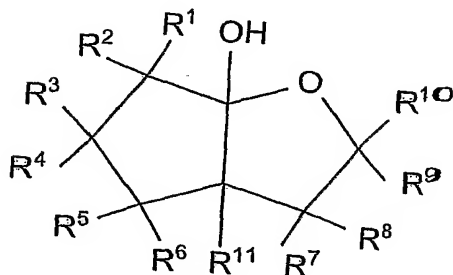
1. 式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物、式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式 [3] で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン化合物からなることを特徴とする光学分割剤。

10



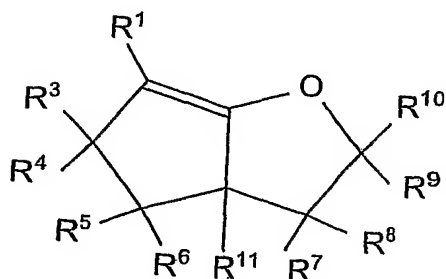
…[1]

15



…[2]

20

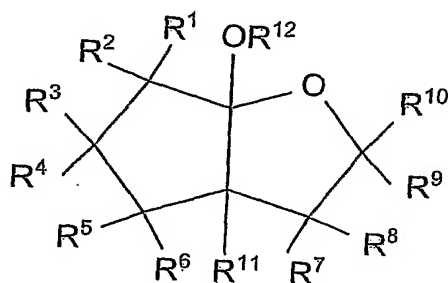


…[3]

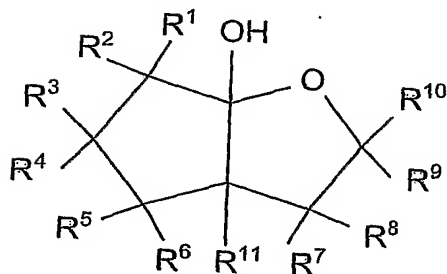
25

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数1～20のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を3個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数1～6のアルキル基である。)

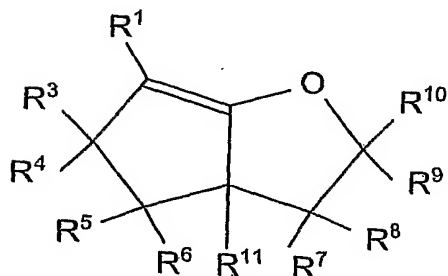
2. 式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物、式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式 [3] で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン化合物と、活性水素を有する光学活性体混合物とを反応させて、ジアステレオマー混合物とし、該ジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離したのち、分離されたジアステレオマーの少なくとも一つを分解して(R)光学活性体又は(S)光学活性体とすることを特徴とする光学活性体の製造方法。



...[1]



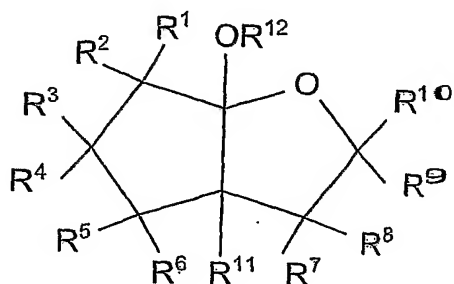
...[2]



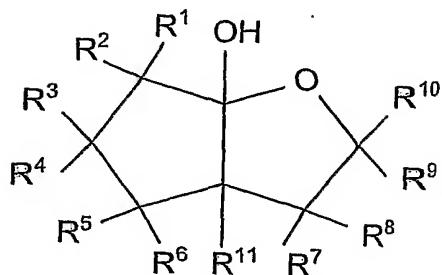
...[3]

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数1～20のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を3個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数1～6のアルキル基である。)

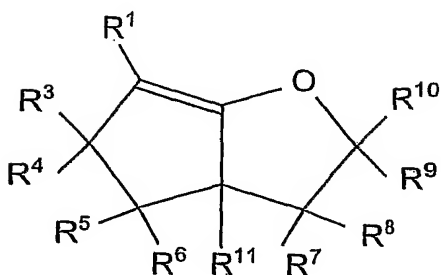
3. 式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物、式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物又は式 [3] で表されるビスクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテン化合物。



...[1]



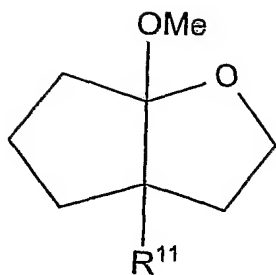
...[2]



...[3]

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数1～20のアルキル基であり、 R^{11} は、フルオレニルメチル基又はフルオレニリデンメチル基であり、 R^{12} は、炭素数1～6のアルキル基である。)

4. 式 [4] で表される 1-メトキシビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン化合物。



...[4]

5

(ただし、式中、R¹¹は、ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチル基、4-(9-フェ
10 ナンスリル)フェニル基、4-(1-ピレニル)フェニル基、4-(5-アセナフテニル)フ
ェニル基又は4-(9-アンスリル)フェニル基である。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07B57/00, C07C29/88, 31/125, 33/03, 33/18, 33/20, 67/60,
69/68, C07D307/935//C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07B57/00, C07C29/88, 31/125, 33/03, 33/18, 33/20, 67/60,
69/68, C07D307/935//C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/72505 A1 (Nippon Zeon Co., Ltd.), 19 September, 2002 (19.09.02), & EP 1364933 A1 & US 2004/77098 A1	1-4
A	NEMOTO, H., "A New Alkenyl Ether Giving Acetal with Stereospecific Manner", Tetrahedron Letters, 1994, Vol.35, No.42, pages 7785 to 7788	1-4
A	NEMOTO, H. et al., 'Highly efficient chiral resolution and determination of absolute configuration of 2-alkanols by using a cyclopenta[b]furan derivative', Tetrahedron Letters, 16 February, 2004 (16.02.04), Vol.45, No.8, pages 1667 to 1670	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 April, 2005 (20.04.05)

Date of mailing of the international search report
17 May, 2005 (17.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ C07B57/00, C07C29/88, 31/125, 33/03, 33/18, 33/20, 67/60, 69/68, C07D307/935 // C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ C07B57/00, C07C29/88, 31/125, 33/03, 33/18, 33/20, 67/60, 69/68, C07D307/935 // C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAOLD (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/72505 A1 (日本ゼオン株式会社) 2002.09.19 & EP 1364933 A1 & US 2004/77098 A1	1-4
A	NEMOTO, H., 'A New Alkenyl Ether Giving Acetal with Stereospecific Manner', Tetrahedron Letters, 1994, Vol. 35, No. 42, pp. 7785-7788	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.04.2005

国際調査報告の発送日

17.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 直子

4H

9546

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	NEMOTO, H. et al., 'Highly efficient chiral resolution and determination of absolute configuration of 2-alkanols by using a cyclopenta[b]furan derivative', Tetrahedron Letters, 2004.02.16, Vol.45, No.8, pp.1667-1670	1 - 4